

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/064593 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 487/04**,  
A61K 31/505, A61P 9/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01100

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Februar 2002 (04.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 07 639.8 15. Februar 2001 (15.02.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **NIEWÖHNER, Ulrich** [DE/DE]; Gartenstrasse 3, 42929 Wermelskirchen (DE). **HANING, Helmut** [DE/US]; 33 Norwood Avenue, Milford, CT 06460 (US). **RADTKE, Martin** [DE/DE]; Am Mergelsberg 36, 40699 Erkrath (DE). **SEIDEL, Dietrich** [DE/DE]; Sterntalerweg 39, 42111 Wuppertal (DE). **BISCHOFF, Erwin** [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). **KARL, Wolfgang** [DE/DE]; Gartenstrasse 44, 51519 Odenthal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-ALKOXYPHENYL SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONES

(54) Bezeichnung: 2-ALKOXYPHENYL-SUBSTITUIERTE IMIDAZOTRIAZINONE

(57) Abstract: The invention relates to 2-phenyl substituted imidazotriazinones comprising short, non-branched alkyl radicals in position 9, which are produced from the corresponding 2-phenyl imidazotriazinones by means of chlorosulfonation and subsequently reacted with the amines. The components inhibit cGMP-metabolised phosphodiesterases and are suitable for use as active ingredients in medicaments for treating cardiovascular and cerebrovascular diseases and/or diseases of the urogenital system, particularly for treating erectile dysfunctions.

(57) Zusammenfassung: Die 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinone mit kurzen, unverzweigten Alkylresten in der 9-Position werden aus den entsprechenden 2-Phenyl-imidazotriazinonen durch Chlorsulfonierung und anschließender Umsetzung mit den Aminen hergestellt. Die Verbindungen hemmen cGMP-metabolisierende Phosphodiesterasen und eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen und/oder Erkrankungen des Urogenitalsystems, insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.



WO 02/064593 A1

### **2-Alkoxyphenyl-substituierte Imidazotriazinone**

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Alkoxyphenyl-substituierte Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

In der Offenlegungsschrift DE 28 11 780 sind Imidazotriazine als Bronchodilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches Adenosin-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, Nomenklatur nach Beavo: PDE-III und PDE-IV) beschrieben. Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosin-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's, Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990); PDE-I, PDE-II und PDE-V) ist nicht beschrieben. Es werden keine Verbindungen beansprucht, die eine Sulfonamidgruppe im Arylrest in der 2-Position enthalten. Weiterhin werden Imidazotriazinone in FR 22 13 058, CH 59 46 71, DE 22 55 172, DE 23 64 076 und EP 000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer Wirkung beschrieben werden.

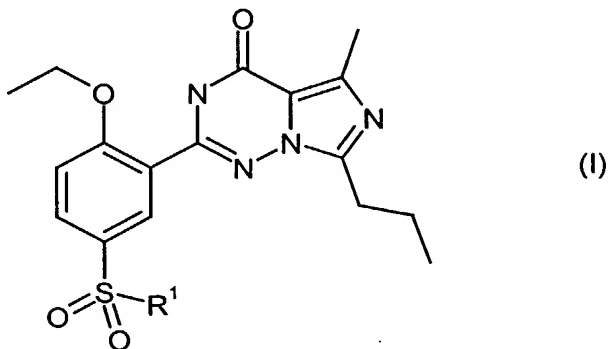
In WO 94/28902 werden Pyrazolopyrimidinone beschrieben, die sich für die Behandlung von Impotenz eignen.

In der WO 99/24433 und der WO 99/67244 sind Imidazotriazinone beschrieben, die sich für die Behandlung von Impotenz eignen.

Zur Zeit sind in der Literatur 11 Phosphodiesterasen mit unterschiedlicher Spezifität gegenüber den cyclischen Nukleotiden cAMP und cGMP beschrieben (Vgl. Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 97(7), 3072-3077 (2000)). Cyclisches Guanosin 3',5'-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's) sind die PDE-1, 2, 5, 6, 9, 10, 11. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren der

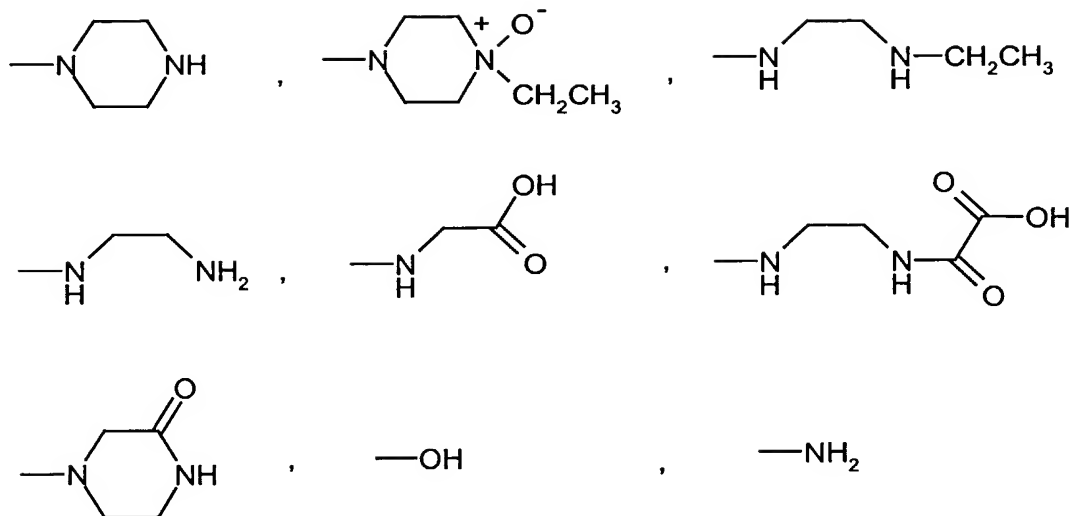
- Phosphodiesterase 5. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren eine selektive Erhöhung der cGMP-Konzentration in
- 5 spezifischen Zellen, Geweben und Organen und ermöglichen dadurch die Adressierung von verschiedenen von cGMP regulierten Vorgängen. Dies ist besonders zu erwarten wenn unter bestimmten physiologischen Bedingungen die Synthese von cGMP gesteigert ist. Zum Beispiel wird während sexueller Stimulation auf neuronalem Wege Stickstoffmonoxid in den Gefäßen des Corpus Cavernosum freigesetzt und damit die Synthese von cGMP gesteigert. Dies führt zu einer starken Erweiterung der Gefäße, die den Corpus Cavernosum mit Blut versorgen, und damit zur Erektion. Daher sollten Inhibitoren cGMP metabolisierender PDEs besonders für
- 10 die Behandlung der erektilen Dysfunktion geeignet sein.
- 15 Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen und kann die Erregungsleitung im zentralen Nervensystem und damit die Gedächtnisleistung beeinflussen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus
- 20 und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J.C. Stoclet, T. Keravis, N. Komasa and C. Lugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

R<sup>1</sup> für



5 steht, sowie deren Salze und Hydrate.

Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

15

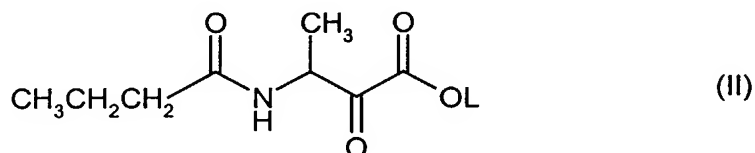
Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Salze, können auch als Hydrate vorliegen. Im Rahmen der Erfindung werden unter Hydraten solche Verbindungen verstanden, die im Kristall Wasser enthalten. Solche Verbindungen können ein oder mehrere, typischerweise 1 bis 5, Äquivalente Wasser enthalten. Hydrate lassen sich beispielsweise herstellen, indem man die betreffende Verbindung aus Wasser oder einem wasserhaltigen Lösungsmittel kristallisiert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (II)

10

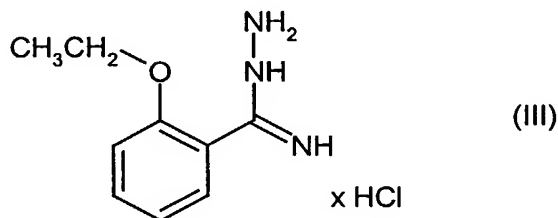


in welcher

L für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

15

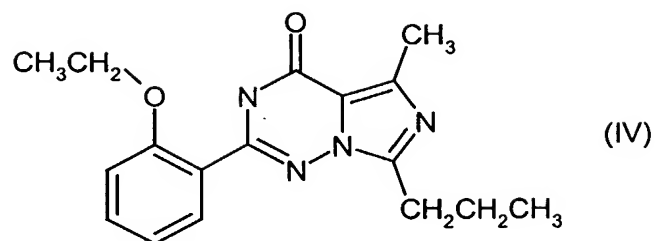
mit der Verbindung der Formel (III)



20

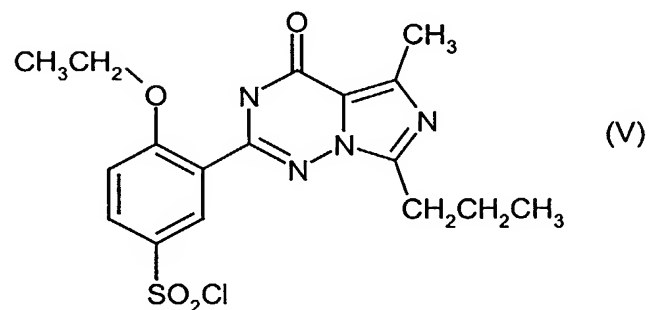
in einer Zweistufenreaktion in den Systemen Ethanol und Phosphoroxotrichlorid / Dichlorethan in die Verbindung der Formel (IV)

- 5 -



überführt, in einem weiteren Schritt mit Chlorsulfonsäure zu der Verbindung der Formel (V)

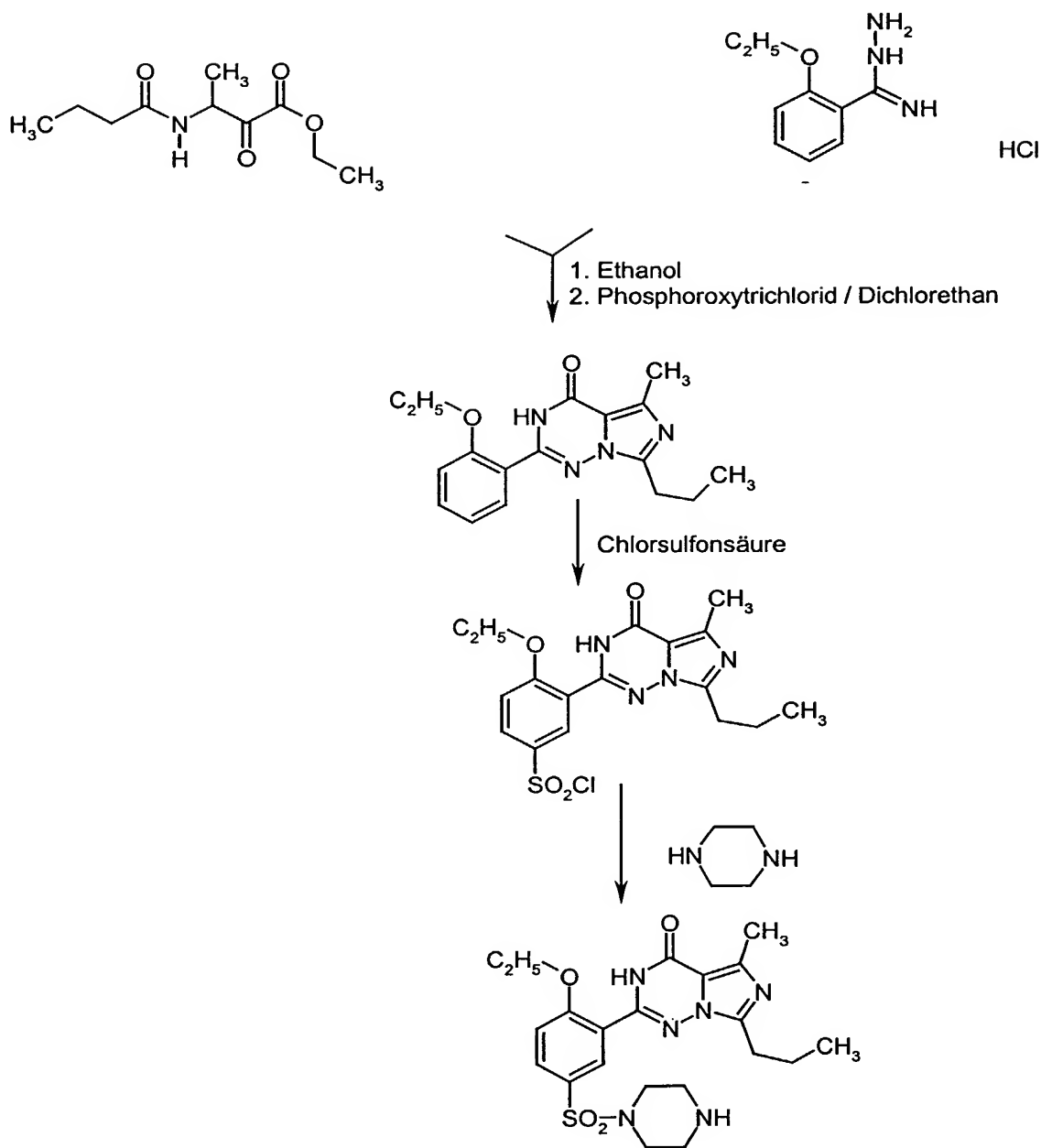
5



und abschließend mit den entsprechenden Aminen in inerten Lösemitteln zu den Sulfonamiden umsetzt oder in die freie Sulfonsäure umwandelt.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen  
 Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu ge-  
 5 hören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethyl-  
 ether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder  
 Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlor-  
 methan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder  
 Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriämid, Acetonitril,

Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Ethanol und für den zweiten Schritt Dichlorethan.

- 5 Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 70°C.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, sie bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 15 Die Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Umsetzung mit den entsprechenden Aminen erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise in Dichlormethan.

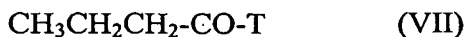
- 20 Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

- 25 Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, sie bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der Formel (II) können hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

30

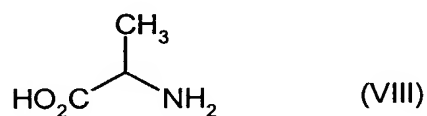


in welcher

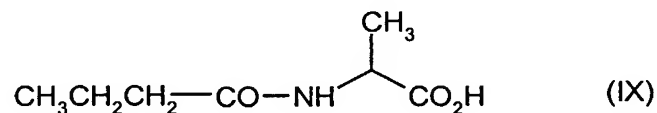
T für Halogen, vorzugsweise für Chlor steht,

5

zunächst durch Umsetzung mit D,L-Alanin der Formel (VIII)



10 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und Trimethylsilylchlorid in die Verbindung der Formel (IX)



15 überführt und abschließend mit der Verbindung der Formel (X)



worin

20

L die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

25 Als Lösemittel für die einzelnen Schritte des Verfahrens eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykol-

dimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist für den ersten Schritt Dichlormethan und für den zweiten Schritt ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und Pyridin.

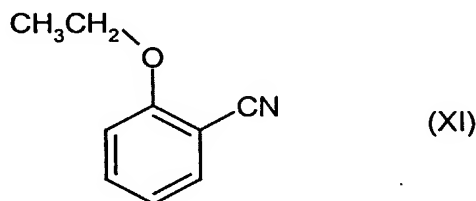
Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1,2 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindung der Formel (X) eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 100°C.

Die Verbindungen der Formeln (VII), (VIII) und (X) sind an sich bekannt.

Die Verbindung der Formel (III) kann hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (XI)



(XI)

mit Ammoniumchlorid in Toluol und in Anwesenheit von Trimethylaluminium in Hexan in einem Temperaturbereich von -20°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0°C und Normaldruck umgesetzt und das entstehende Amidin, gegebenenfalls in situ, mit Hydrazinhydrat umgesetzt.

Die Verbindung der Formel (XI) ist an sich bekannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie inhibieren die cGMP metabolisierende Phosphodiesterase 5. Dies führt zu einem Anstieg von cGMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Hierzu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskuläre Erkrankungen.

Unter dem Begriff „kardiovaskulären Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, pulmonale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben. Hierzu zählen beispielsweise cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz, verminderte Gedächtnisleistung und Alzheimer'sche Erkrankung.

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt wie Gastroparese und von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, BPH, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

#### **Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)**

Zur Testung der inhibierenden Wirkung wurde der "Phosphodiesterase [ $^3\text{H}$ ] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Es wurde humane rekombinante PDE5 verwendet, die in einem Baculovirussystem exprimiert wurde. Es wurde die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist.

**Inhibition der Phosphodiesterasen in vitro****Tabelle 1:**

<b>Bsp.-Nr.</b>	<b>PDE V IC<sub>50</sub> [nM]</b>
1	4,2
2	19
3	19
4	2,4

- 5 Grundsätzlich führt die Inhibition der Phosphodiesterase 5 zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.
- 10 Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [Naganuma H, Egashira T, Fuji J, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. Die Substanzen wurden intravenös, oral oder parenteral appliziert.
- 15 Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z.Bsp. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll
- 20 die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.
- 25 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung

von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

- 5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.Bsp.perlingual , buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

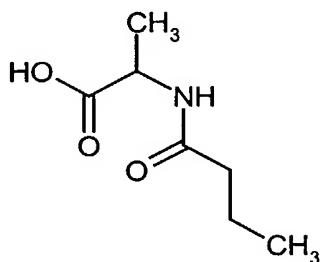
Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg sinnvollerweise verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z.B. über Schleimhäute nasal, buccal, 10 inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von 15 dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer 20 Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre 25 nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

**Ausgangsverbindungen****Beispiel 1A**

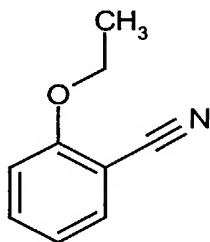
## 5      2-Butyrylaminopropionsäure



22,27 g (250 mmol) D,L-Alanin und 55,66g (550 mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59,75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 26,64 g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wird bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben und die Mutterlauge abgesaugt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird in 3N Natronlauge gelöst und die resultierende Lösung bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit konz. HCl aufgenommen und wieder bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit Aceton verrührt, vom ausgefallenen Feststoff abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 28,2 g (71 %) eines zähen Öls, das nach einiger Zeit kristallisiert.

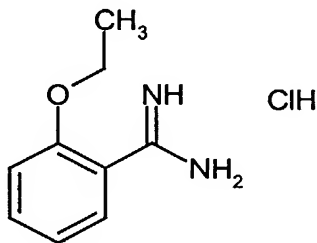
200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.84, t, 3H; 1.22, d, 3H; 1.50, hex, 2H; 2.07, t, 2H; 4.20, quin., 1H; 8.09, d, 1H.

**Beispiel 2A****2-Ethoxybenzonitril**

- 5      25 g (210 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 87 g Kaliumcarbonat und 34,3 g (314,8 mmol) Ethylbromid in 500 ml Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 30,0 g (97 %) einer farblosen Flüssigkeit.
- 10     200 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.48, t, 3H; 4.15, quart., 2H; 6.99, dt, 2H; 7.51, dt, 2H.

**Beispiel 3A**

- 15     2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid



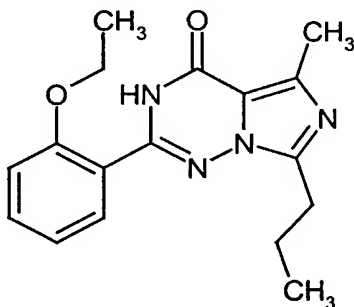
- 21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 375 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 0°C abgekühlt. 200 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei
- 20     Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 29,44 g (200 mmol) 2-Ethoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100 g Kieselgel und 950 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Man erhält 30,4 g (76 %) farblosen Feststoff.

200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 1.36, t, 3H; 4.12, quart., 2H; 7.10, t, 1H; 7.21, d, 1H; 7.52, m, 2H; 9.30, s, breit, 4H.

#### **Beispiel 4A**

2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*](1,2,4)-triazin-4-on



7,16 g (45 mmol) 2-Butyrylamino-propionsäure werden mit 10,67 g Pyridin in 45 ml THF gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze DMAP zum Rückfluß erhitzt. 12,29 g (90 mmol) Oxalsäure-ethylesterchlorid werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 15 ml Ethanol aufgenommen und mit 2,15 g Natriumhydrogencarbonat 2,5 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.

Zu einer Lösung von 9,03 g (45 mmol) 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid in 45 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung 2,25 g (45 mmol) Hydrazinhydrat zu und rührt die resultierende Suspension noch 10 Minuten bei Raumtemperatur. Zu dieser Reak-

tionsmischung gibt man die oben beschriebene ethanolische Lösung und rührt 4 Stunden bei 70°C Badtemperatur. Nach Filtration wird eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

5

Dieser Rückstand wird in 60 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und nach Zugabe von 7,5 ml Phosphoroxychlorid 2 Stunden refluxiert. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung und festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie mit Ethylacetat und Kristallisation ergeben 4,00 g (28 %) farblosen Feststoff,  $R_f=0,42$  (Dichlormethan/Methanol = 95:5)

10

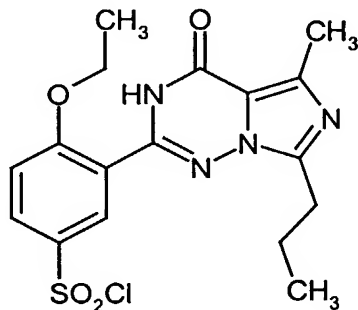
200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.02, t, 3H; 1.56, t, 3H; 1.89, hex, 2H; 2.67, s, 3H; 3.00, t, 2H; 4.26, quart., 2H; 7.05, m, 2H; 7.50, dt, 1H; 8.17, dd, 1H; 10.00, s, 1H.

15

### Beispiel 5A

4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f](-1,2,4)-triazin-2-yl)-benzolsulfonsäurechlorid

20



2,00 g (6,4 mmol) 2-(2-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f](-1,2,4)-triazin-4-on werden langsam zu 3,83 ml Chlorsulfonsäure bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, auf

25

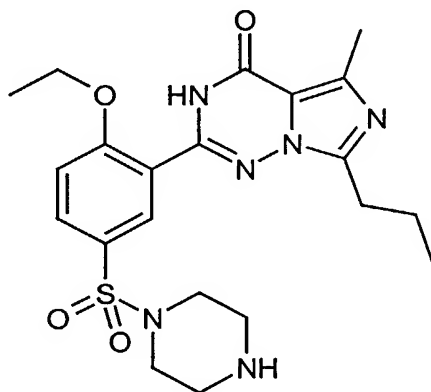
Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält 2,40 g (91 %) farblosen Schaum.

200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.03, t, 3H; 1.61, t, 2H; 1.92, hex, 2H; 2.67, s, 3H; 3.10, t, 2H; 4.42, quart., 2H; 7.27, t, 1H; 8.20, dd, 1H; 8.67, d, 1H; 10.18, s, 1H.

## Herstellungsbeispiele

### Beispiel 1

- 5      2-[2-Ethoxy-5-(1-piperazinylsulfonyl)phenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4(3H)-on

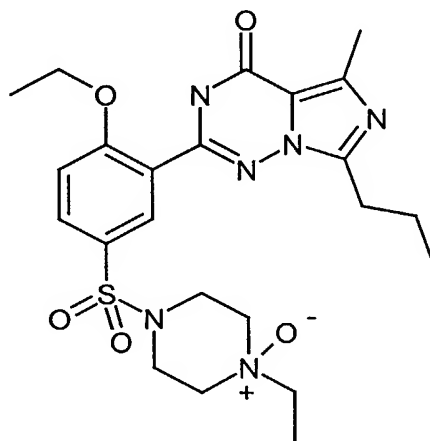


- 10      2.2 g (5.354 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel 5A werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und zu einer Lösung von 4.61 g (53.54 mmol) Piperazin in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Man rührt 10 Min. bei RT, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Das Produkt wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.
- 15      Ausbeute: 1.83 g (74.2%)  
Fp.: 256°C  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ = 1.0 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.72 (sextett, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.85-2.9 (m, 4H); 2.9-3.0 (m, 6H); 4.3 (q, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.9 (dd, 1H); 8.0 (d, 1H).

**Beispiel 2**

2-{2-Ethoxy-5-[(4-ethyl-4-hydroxy-4 $\lambda^5$ -piperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][-1,2,4]-triazin-4(3H)-on

5



Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1 aus 0.69 g (1.67 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel 5A und 0.57 g (5 mmol) Ethylpiperazin. 0.5 g (1.023 mmol) des entstandenen Sulfonamids werden mit 0.176 g (1.023 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 5 ml Dichlormethan 1 h bei RT gerührt. Es wird 3x mit gesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 10:1) gereinigt.

15 Ausbeute: 0.13 g ( 25.2 %)

Fp.: 224-225°C

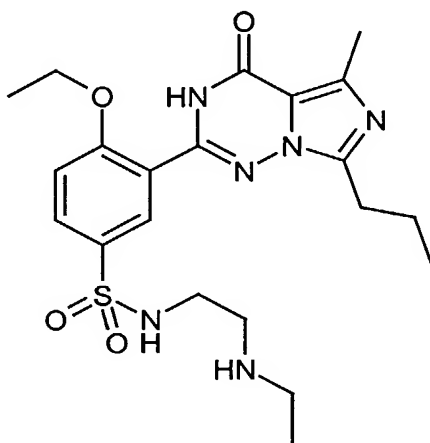
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.95 (t, 3H); 1.3 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.7 (sextett, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.9-3.0 (m, 4H); 3.1-3.2 (m, 4H); 3.4-3.5 (m, 2H); 3.7 (d, 2H); 4.3 (q, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H)

20

**Beispiel 3**

4-Ethoxy-N-[2-(ethylamino)ethyl]-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimida-  
dazo[5,1-f] [-1,2,4]-triazin-2-yl)benzolsulfonamid

5



Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1 aus 2.2 g (5.35 mmol) des Sulfonsäure-  
chlorids aus Beispiel 5A und 4.72g ( 53.5 mmol) Ethylethylendiamin.

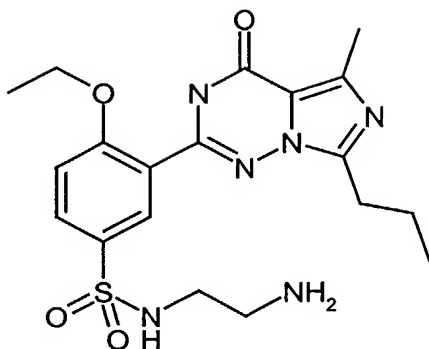
Ausbeute: 1.4 g ( 56.5 %)

10 Fp.: 148-150 °C

<sup>1</sup>H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.95 (t, 3H); 1.1 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.7 ( sextett, 2H); 2.6  
(s, 3H); 2.62 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.95 (t,2H); 3.0 (t, 2H); 4.25 (q, 2H); 7.3 (d, 1H);  
8.0 (dd, 1H); 8.1 (d, 1H)

15 **Beispiel 4**

N-(2-Aminoethyl)-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimida-  
zo[5,1-f] [-1,2,4]-triazin-2-yl)benzolsulfonamid



Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1 aus 2.2 g (5.35 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel 5A und 3.22 g (53.5 mmol) Ethylendiamin.

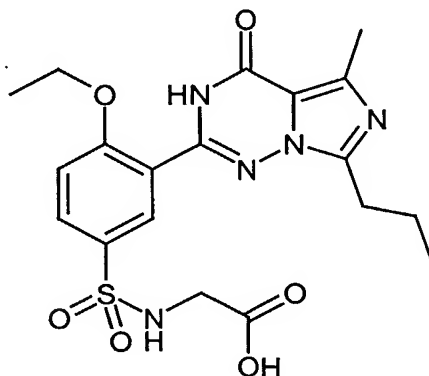
5 Ausbeute: 1.13 g ( 48.6 %)

Fp.: 226-228°C

<sup>1</sup>H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.0 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.72 (sextett, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 2.9-3.0 (m, 4H); 4.25 (q, 2H); 7.35 (d, 1H); 8.0 (dd, 1H); 8.1 (d,1H)

## 10 Beispiel 5

N- {[4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)phenyl]sulfonyl}-glycin



15

1.0 g (2.434 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel 5A und 0.34 g (2.677 mmol) Glycinmethylester-hydrochlorid werden zusammen mit 0.57 g

(5.598 mmol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan 30 Min. bei RT gerührt. Es wird mit verdünnter Salzsäurelösung, dann mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand (0.96 g) in 20 ml Methanol aufgenommen und nach  
 5 Zugabe von 4.1 ml 1 molarer Natriumhydroxidlösung 3 h bei RT gerührt. Das Methanol wird abgedampft, der Rückstand wird mit 10 ml verdünnter HCl-Lösung versetzt und 2x mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird vorsichtig eingeeengt, wobei das Produkt auskristallisiert.

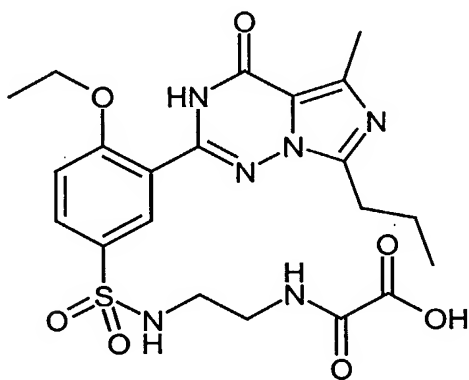
10 Ausbeute: 0.307 g ( 33.3 %)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) :  $\delta$  = 0.9 (t, 3H); 1.3 (t, 3H); 1.7 (sextett, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.85 (t, 2H); 3.6 (d, 2H); 4.2 (q, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.85-7.95 (m, 2H); 8.1 (t, 1H)

### Beispiel 6

15

{[2-({[4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)phenyl]sulfonyl}amino)ethyl]amino}(oxo)essigsäure



20

0.34 g (0.782 mmol) des Amins aus Beispiel 4 und 0.13 g (0.939 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid werden zusammen mit 0.2 g (1.956 mmol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan 30 Min. bei RT gerührt. Es wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 50:1) gereinigt. Man erhält 0.18 g  
 25 (43 %) des Ethylesters, der in 5 ml Methanol aufgenommen wird. Nach Zugabe von

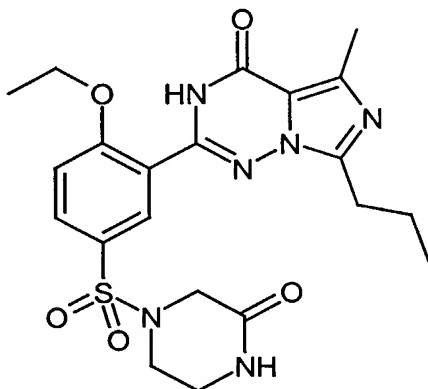
0.03 g (0.673 mmol) Natriumhydroxid in 2 ml Wasser wird 30 Min. bei RT gerührt. Das Methanol wird abgedampft, der Rückstand mit 5 ml verdünnter HCl-Lösung versetzt und 2x mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingedampft.

5 Ausbeute: 0.023 g ( 13.5 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.05 (t, 3H); 1.55 (t, 3H); 1.9 (sextett, 2H); 2.25 (s, 3H); 3.1-3.2 (m, 4H); 3.3-3.45 (m, 2H); 4.25-4.4 (q, 2H); 7.15 (d, 1H); 8.0 (dd, 1H); 8.3 (d, 1H)

# 10 Beispiel 7

2-{2-Ethoxy-5-[(3-oxo-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4(3H)-on



15

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1 aus 0.66 g (1.606 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel 5A und 0.4 g (4.016 mmol) 2-Piperazinon.

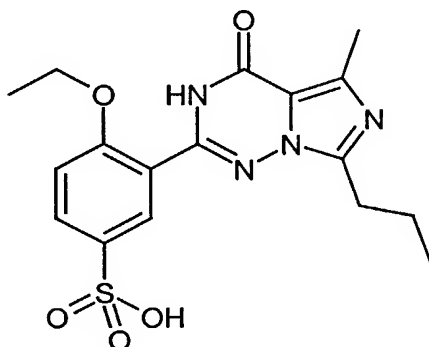
Ausbeute: 0.613 g ( 80.4 %)

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.0 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.8 (sextett, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.95 (t, 2H); 3.3-3.4 (m, 4H); 3.7 (s, 2H); 4.3 (q, 2H); 7.4 (d, 1H); 8.0 (dd, 1H); 8.1 (d, 1H)

**Beispiel 8**

4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)benzolsulfonsäure

5



0.33 g (0.803 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel 5A werden mit 10 ml Wasser und 5 ml Acetonitril versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

10 Dann wird die entstandene Lösung eingedampft, der Rückstand in 60 ml Acetonitril gelöst und filtriert. Das Filtrat wird wieder eingedampft.

Ausbeute: 0.28 g (88.7 %).

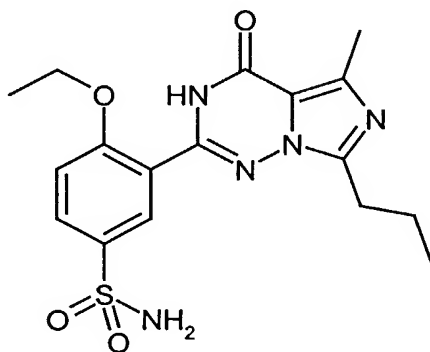
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.95 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.7 (sextett, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 4.25 (q, 2H); 7.35 (d, 1H); 8.0 (dd, 1H); 8.1 (d, 1H)

15

**Beispiel 9**

4-Ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)benzolsulfonamid

5

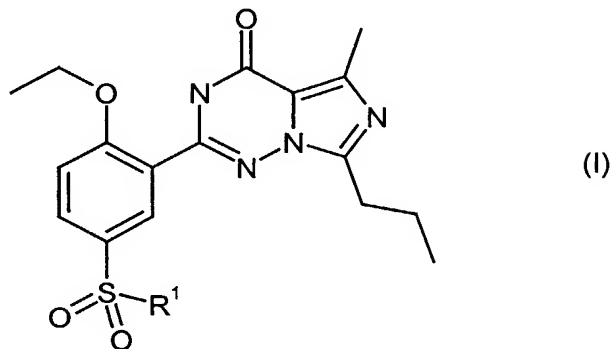


0.33 g (0.803 mmol) des Sulfonsäurechlorids aus Beispiel 5A werden mit 5 ml 25 %iger Ammoniak-Lösung versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in 10 ml Eiswasser suspendiert, abfiltriert, zweimal mit je 10 ml Eiswasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 0.266 g (85.0 %).

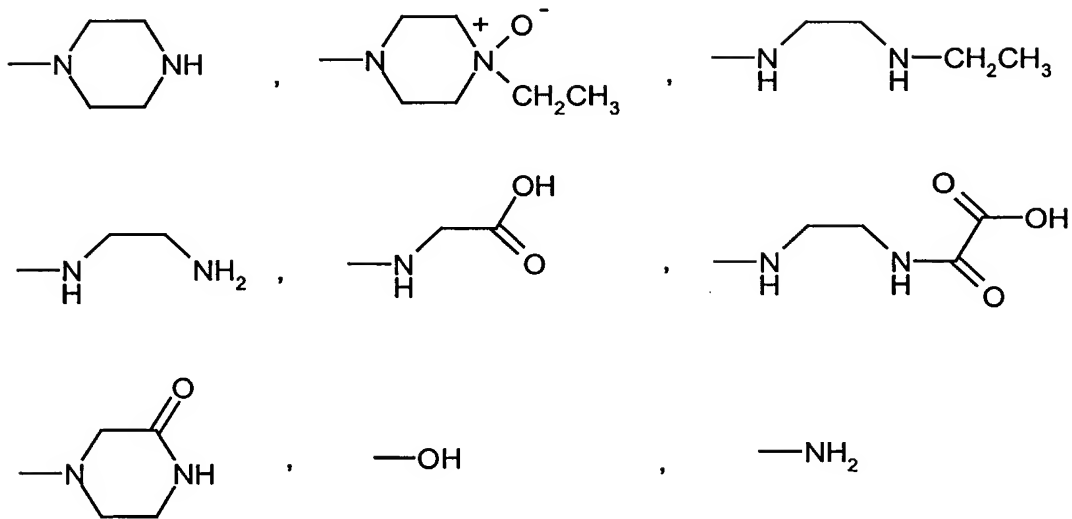
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.0 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.75 (sextett, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 4.25 (q, 2H); 7.3 (d, 1H); 8.0 (dd, 1H); 8.1 (d, 1H)

15

**Patentansprüche****1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)**

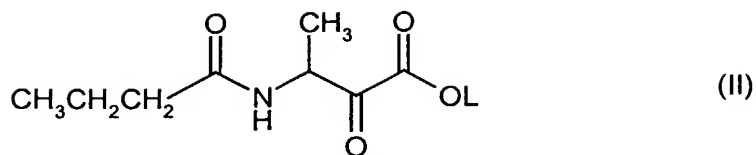
worin

R<sup>1</sup> für



steht, sowie deren Salze und Hydrate.

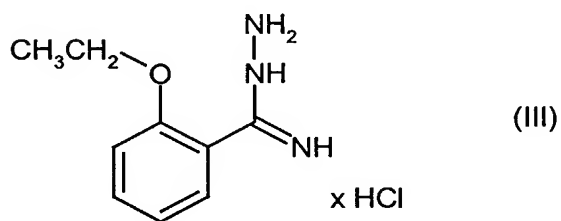
**2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Erkrankungen.****3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II)**



in welcher

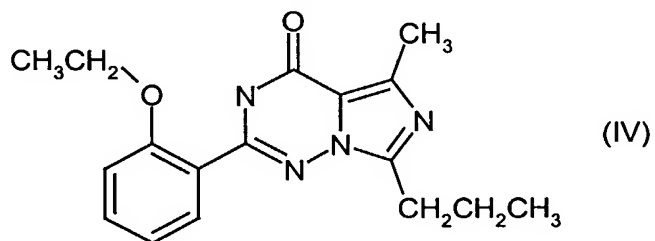
- 5            L        für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-  
atomen steht,

mit der Verbindung der Formel (III)



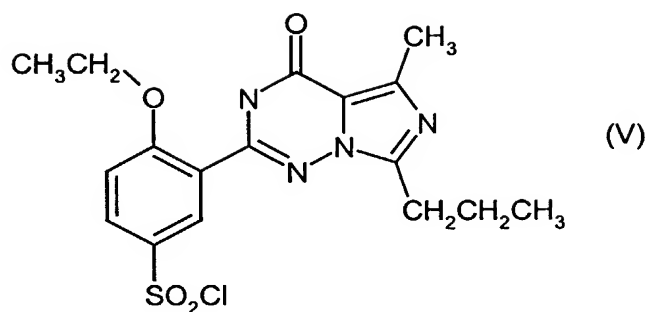
10

in einer Zweistufenreaktion in den Systemen Ethanol und Phosphoroxyltri-  
chlorid / Dichlorethan in die Verbindung der Formel (IV)



15

überführt, in einem weiteren Schritt mit Chlorsulfonsäure zu der Verbindung  
der Formel (V)



und abschließend mit den entsprechenden Aminen in inerten Lösemitteln zu den Sulfonamiden umsetzt oder in die freie Sulfonsäure umwandelt.

5

4. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie pharmakologisch unbedenkliche Formulierungsmittel.

10

5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4 zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen und/oder Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von erektiler Dysfunktion.

15

7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion wirkt.

20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01100

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB);) 22 December 1994 (1994-12-22) cited in the application claim 1 ---	1-8
X	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application claim 1 ---	1-8
X	WO 99 67244 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application claim 1 -----	1-8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 2002

Date of mailing of the international search report

06/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.....ormation on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01100

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9428902	A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
			AU 676571 B2	13-03-1997
			AU 6797394 A	03-01-1995
			CA 2163446 A1	22-12-1994
			CN 1124926 A ,B	19-06-1996
			CZ 9503242 A3	17-07-1996
			DE 69408981 D1	16-04-1998
			DE 69408981 T2	02-07-1998
			DK 702555 T3	06-04-1998
			WO 9428902 A1	22-12-1994
			EP 0702555 A1	27-03-1996
			ES 2113656 T3	01-05-1998
			FI 955911 A	08-12-1995
			GR 3026520 T3	31-07-1998
			IL 109873 A	27-12-1998
			IL 121836 A	27-12-1998
			JP 11286444 A	19-10-1999
			JP 11263728 A	28-09-1999
			JP 2925034 B2	26-07-1999
			JP 9503996 T	22-04-1997
			KR 262926 B1	01-09-2000
			LV 12269 A	20-05-1999
			LV 12269 B	20-08-1999
			NO 954757 A	24-11-1995
			NO 20000702 A	24-11-1995
			NO 20000703 A	24-11-1995
			NZ 266463 A	24-03-1997
			NZ 314110 A	23-02-2001
			PL 311948 A1	18-03-1996
			RU 2130776 C1	27-05-1999
			ZA 9404018 A	08-12-1995
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
			DE 19812462 A1	30-09-1999
			DE 19840289 A1	09-03-2000
			AT 213246 T	15-02-2002
			AU 738675 B2	20-09-2001
			AU 1558799 A	31-05-1999
			BG 104406 A	31-08-2001
			BR 9812785 A	10-10-2000
			CA 2309332 A1	20-05-1999
			CN 1278822 T	03-01-2001
			DE 19881732 C1	31-01-2002
			DE 19881732 D2	24-08-2000
			DE 59803108 D1	21-03-2002
			DK 1049695 T3	13-05-2002
			DK 200000766 A	09-05-2000
			EE 200000291 A	15-06-2001
			WO 9924433 A1	20-05-1999
			EP 1174431 A2	23-01-2002
			EP 1049695 A1	08-11-2000
			FI 20001086 A	09-05-2000
			GB 2346877 A ,B	23-08-2000
			HR 20000292 A1	30-04-2001
			HU 0100394 A2	28-09-2001
			JP 2001522851 T	20-11-2001
			LU 90561 A1	01-12-2000
			NO 20002444 A	11-05-2000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433	A	NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999
WO 9967244	A	DE 19827640 A1	23-12-1999
	29-12-1999	AU 4608099 A	10-01-2000
		WO 9967244 A1	29-12-1999
		EP 1090003 A1	11-04-2001

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P9/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB);) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-8
X	WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-8
X	WO 99 67244 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 29. Dezember 1999 (1999-12-29) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Mai 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wolf, C

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9428902	A	22-12-1994	AT 163852 T 15-03-1998
			AU 676571 B2 13-03-1997
			AU 6797394 A 03-01-1995
			CA 2163446 A1 22-12-1994
			CN 1124926 A ,B 19-06-1996
			CZ 9503242 A3 17-07-1996
			DE 69408981 D1 16-04-1998
			DE 69408981 T2 02-07-1998
			DK 702555 T3 06-04-1998
			WO 9428902 A1 22-12-1994
			EP 0702555 A1 27-03-1996
			ES 2113656 T3 01-05-1998
			FI 955911 A 08-12-1995
			GR 3026520 T3 31-07-1998
			IL 109873 A 27-12-1998
			IL 121836 A 27-12-1998
			JP 11286444 A 19-10-1999
			JP 11263728 A 28-09-1999
			JP 2925034 B2 26-07-1999
			JP 9503996 T 22-04-1997
			KR 262926 B1 01-09-2000
			LV 12269 A 20-05-1999
			LV 12269 B 20-08-1999
			NO 954757 A 24-11-1995
			NO 20000702 A 24-11-1995
			NO 20000703 A 24-11-1995
			NZ 266463 A 24-03-1997
			NZ 314110 A 23-02-2001
			PL 311948 A1 18-03-1996
			RU 2130776 C1 27-05-1999
			ZA 9404018 A 08-12-1995
WO 9924433	A	20-05-1999	DE 19750085 A1 20-05-1999
			DE 19812462 A1 30-09-1999
			DE 19840289 A1 09-03-2000
			AT 213246 T 15-02-2002
			AU 738675 B2 20-09-2001
			AU 1558799 A 31-05-1999
			BG 104406 A 31-08-2001
			BR 9812785 A 10-10-2000
			CA 2309332 A1 20-05-1999
			CN 1278822 T 03-01-2001
			DE 19881732 C1 31-01-2002
			DE 19881732 D2 24-08-2000
			DE 59803108 D1 21-03-2002
			DK 1049695 T3 13-05-2002
			DK 200000766 A 09-05-2000
			EE 200000291 A 15-06-2001
			WO 9924433 A1 20-05-1999
			EP 1174431 A2 23-01-2002
			EP 1049695 A1 08-11-2000
			FI 20001086 A 09-05-2000
			GB 2346877 A ,B 23-08-2000
			HR 20000292 A1 30-04-2001
			HU 0100394 A2 28-09-2001
			JP 2001522851 T 20-11-2001
			LU 90561 A1 01-12-2000
			NO 20002444 A 11-05-2000

----- INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01100

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924433	A	NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999
-----			
WO 9967244	A 29-12-1999	DE 19827640 A1	23-12-1999
		AU 4608099 A	10-01-2000
		WO 9967244 A1	29-12-1999
		EP 1090003 A1	11-04-2001
-----			